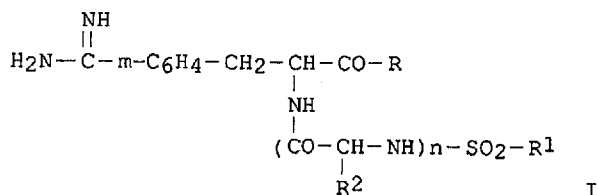


AN 2000:230194 CAPLUS  
 DN 132:222869  
 TI Preparation of 3-amidinophenylalanine peptides for use as urokinase inhibitors  
 IN Wikstroem, Peter  
 PA Pentapharm A.-G., Switz.  
 SO Patentschrift (Switz.), 7 pp.  
 CODEN: SWXXAS  
 DT Patent  
 LA German  
 FAN.CNT 1

|      | PATENT NO.        | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|------|-------------------|------|----------|-----------------|----------|
| PI   | CH 689611         | A5   | 19990715 | CH 1995-581     | 19950301 |
| PRAI | CH 1995-581       |      | 19950301 |                 |          |
| OS   | MARPAT 132:222869 |      |          |                 |          |
| GI   |                   |      |          |                 |          |



AB Title compds. [(I); R = OH, O-(cyclo)alkyl, O-arylalkyl, PhCH<sub>2</sub>, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, substituted pyrrolidine, piperidine, piperazine, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = (independently) H, (un)branched alkyl, (un)substituted aralkyl, PhCH<sub>2</sub>, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, cycloalkyl-alkyl; R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = NHR<sub>5</sub>; R<sub>5</sub> = (hetero)aryl; R<sub>1</sub> = (un)branched alkyl, (un)substituted (hetero)aryl; R<sub>2</sub> = H, (un)branched alkyl; n = 0-1] as L-, D-, or DL forms, were prepared for use as urokinase inhibitors for the treatment of tumors or in diagnosis. Thus, (L)-3-cyanophenylalanine Me ester hydrochloride was N-protected with 2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl chloride, deesterified, condensed with 1-ethoxycarbonyl-piperazine, and the cyano group converted to the amidine (via conversion to thioamide and reaction with MeI to give thioimide Me ester, which was then reacted with ammonium acetate), to give I [R = 4-ethoxycarbonyl-piperazine; R<sub>1</sub> = 2,4,6-triisopropylphenyl; n = 0 (II)]. In in vivo tests of urokinase inhibition, II had Ki 0.49 μmol/l.

IT 261628-61-9P  
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)  
 (preparation of 3-amidinophenylalanine peptides for use as urokinase inhibitors)  
 RN 261628-61-9 CAPLUS  
 CN 1-Piperazinecarboxamide, 4-[3-[3-(aminoiminomethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]sulfonyl]amino]propyl]-N,N-dimethyl- (CA INDEX NAME)

CH 689 611 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 689 611 A5

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 K 031/155  
A 61 K 031/16  
A 61 K 031/18

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 00581/95

②② Anmeldungsdatum: 01.03.1995

②④ Patent erteilt: 15.07.1999

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.07.1999

⑦③ Inhaber:  
Pentapharm AG, Engulgasse 109, 4052 Basel (CH)

⑦② Erfinder:  
Wikstroem, Peter, Oberwil BL (CH)  
Vieweg, Helmut, Rheinfelden (DE)  
Stürzebecher, Jörg, Erfurt-Rhoda (DE)

⑦④ Vertreter:  
André Braun, Patentanwalt VSP, Murtengasse 5,  
4051 Basel (CH)

⑤④ Urokinase-Inhibitoren.

⑤⑦ Die N- $\alpha$ -Triisopropylphenylsulfonyl-geschützten 3-Amidinophenylalaninderivate stellen eine Gruppe neuer Urokinaseinhibitoren mit hoher Affinität dar, welche bei der Tumorbekämpfung und in der Diagnostik eingesetzt werden können.



CH 689 611 A5

## Beschreibung

Bei der Ausbreitung und Metastasierung solider Tumoren spielen proteolytische Prozesse eine entscheidende Rolle. Zum Auf- und Abbau der Strukturen ihrer unmittelbaren Umgebung verfügen sie neben prokoagulatorischen Substanzen über Enzyme des Fibrinolyse-Systems. Obwohl die (patho)biochemischen Zusammenhänge noch nicht endgültig geklärt sind, kommen dem Plasminogenaktivator Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor offenbar eine zentrale Bedeutung zu. Die Entwicklung von Hemmstoffen der Urokinase kann deshalb in erster Linie für die weitere Aufklärung der Rolle von Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor bei verschiedenen Krankheiten, speziell bei der Tumorausbreitung und Metastasierung, von grossem Nutzen sein. Daneben stellen Urokinase-Inhibitoren potentielle Arzneimittel zur Beeinflussung der Tumor-Invasion dar.

Urokinase ist ein proteolytisches Enzym und gehört zur Gruppe der Trypsin-ähnlichen Enzyme, die in Proteinen und Peptiden die Bindungen der basischen Aminosäuren Arginin und Lysin spalten. Die meisten der heute bekannten Hemmstoffe besitzen deshalb eine stark basische Gruppe, z.B. eine Amidinofunktion. Erste im mikromolaren Bereich wirksame Hemmstoffe der Urokinase wurden unter Bis-Benzamidinen und unter Verbindungen, die sich vom Naphthamidin ableiten, gefunden (J. Stürzebecher und F. Markwardt, Pharmazie 33, 599-602, 1978). Später wurden Verbindungen mit einer Guanidino-Funktion wie Amiloride (J.-D. Vassalli und D. Belin, FEBS Lett. 214, 187-191, 1987) und Phenylguanidine (H. Yang et al., J. Med. Chem. 33, 2956-2961, 1990) beschrieben, die Urokinase ebenfalls mit mikromolaren  $K_i$ -Werten hemmen. Als sehr wirksame Inhibitoren ( $K_i$  bei 0,2  $\mu\text{mol/l}$ ) wurden Benzothiophen-2-carboxamide beschrieben (M. J. Towle et al., Cancer Res. 53, 2553-2559, 1993).

$N\alpha$ -Arylsulfonylierte und  $N\alpha$ -arylsulfonyl-aminoacylierte Derivate des 3-Amidinophenylalanins sind als selektive Hemmstoffe des Thrombins (F. Markwardt et al., Thromb. Res. 17, 425-431, 1980) bzw. von Gerinnungsfaktor Xa (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1989) bekannt. Wir haben bei der Variation des  $N\alpha$ -Substituenten überraschenderweise gefunden, dass die Einführung eines Triisopropylphenylsulfonyl-Restes die Affinität zu Urokinase ganz entscheidend erhöht. Deshalb stellen  $N\alpha$ -triisopropylphenylsulfonyl-geschützte 3-Amidinophenylalaninderivate eine neue Gruppe von Urokinase-Hemmstoffen dar.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Urokinase-Inhibitoren gemäss Patentanspruch 1.

Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder als Salze mit geeigneten organischen Säuren vor.

Von den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Verbindungen sind solche, bei denen  $R^1$  einer Gruppe der Formeln (b), (d) und (f) entspricht,  $R^2$  einen 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rest darstellt und  $n = 0$  ist, von besonderer Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Weise, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt werden.

(L)-, (D)- oder (D,L)-3-Cyanphenylalanin-methylesterhydrochlorid wird mit einem entsprechenden Sulfochlorid oder einer sulfonylierten Aminosäure bzw. deren Halogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit Cyanfunktion, in der  $R^1 = -\text{OCH}_3$  ist und  $R^2$  sowie  $R^3$  und  $n$  den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Bedeutungen entspricht, umgesetzt. Durch milde saure oder alkalische Hydrolyse sind daraus die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Carbonsäurestruktur ( $R^1 = -\text{OH}$ ) erhältlich, deren Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol unter säurekatalytischen Bedingungen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I führt, wobei  $R^1 = (a)$  bedeutet. Nach einem in der Peptidchemie üblichen Verfahren, z.B. DCC-Verfahren in Gegenwart von HOBt, sind durch Umsetzung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel I ( $R^1 = -\text{OH}$ ) mit einem Nucleophil der Strukturen (b), (e) und (f) die Verbindungen mit entsprechendem  $R^1$  der allgemeinen Formel I darstellbar. Für die Synthese von Verbindungen mit  $R^1 = (c)$  und (d) werden zunächst die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I mit  $R^1 = \text{OH}$  mit cycloaliphatischen Aminosäureestern der Strukturen (c) und (d), wobei  $R^6$  vorzugsweise  $-\text{OCH}_3$  bzw.  $-\text{OC}_2\text{H}_5$  bedeutet, umgesetzt, die erhaltenen Carbonsäureester unter milden sauren oder alkalischen Bedingungen zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert, die nachfolgend in bereits beschriebener Weise verestert oder mit Nucleophilen der Struktur (b), (e) und (f) umgesetzt werden können, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $R^1 = (c)$  sowie (d) und  $R^6 = (a)$ , (b), (e) und (f) erhalten werden.

Die Zielverbindungen der allgemeinen Formel I mit Amidinstruktur sind aus den Cyanverbindungen in bekannter Weise erhältlich, wobei in der Regel durch Addition von  $\text{H}_2\text{S}$  an die Cyangruppe zunächst die Thioamide erhalten werden, die durch S-Methylierung mit Methyljodid in die Thioimidoester und anschliessend durch Behandlung mit Ammoniumacetat in alkoholischer Lösung in die Amidinoverbindungen übergeführt werden. Ausserdem können gegebenenfalls aus den Cyanverbindungen mit Methanol oder Ethanol in Gegenwart von HCl-Gas und in bestimmten Fällen eines inerten Lösungsmittels die entsprechenden Imidoesterhydrochloride dargestellt werden, deren Umsetzung in alkoholischer Ammoniaklösung zu den Amidinoverbindungen führt.

Die erfindungsgemässen Urokinaseinhibitoren können gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoff zur Herstellung von oral, subkutan oder intravenös verabreichbaren Arzneimitteln zur Tumorbekämpfung oder in der Diagnostik verwendet werden.

Die Arzneimittel zur Tumorbekämpfung bei Menschen und Tieren können oral, subkutan oder intrave-

nös, z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, wie Pflaster, verabreicht werden.

Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Beispielen näher erläutert werden.

#### 5 Beispiel 1

##### N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-amidino-Phenyl-alanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid-hydrochlorid

##### 1.1. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin-methylester

5 g (L)-3-Cyanphenylalanin-methylester-hydrochlorid wurden in 100 ml Dioxan suspendiert, 4,45 ml NMM zugefügt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 5,97 g 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfochlorid in fester Form wurde 3 Tage gerührt, danach ausgefallenes NMM-HCl abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG 60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 8,34 g Sirup (90%).

##### 1.2. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin

8,34 g der Verbindung 1.1 wurden in einer Mischung aus je 50 ml Essigsäure und 1 N Salzsäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten 2x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Ethylacetatlösungen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Reinigung über KG 60 (Chloroform) wurden 5,8 g eines festen Produktes erhalten (72%).

##### 1.3. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid

5,7 g der Verbindung 1.2 wurden in 100 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 2,22 g HOBt, 2,82 g DCC zugefügt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 3,94 g 1-Ethoxycarbonyl-piperazin in 30 ml THF wurde über Nacht gerührt, danach ausgefallenes DCU abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG 60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 7,1 g eines amorphen Pulvers (96%).

##### 1.4. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-amidinophenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid-hydrochlorid

7,1 g der Verbindung 1.3 wurden in 30 ml Pyridin gelöst, 30 Tropfen TEA zugefügt, 10 min ein kräftiger Schwefelwasserstoffstrom eingeleitet und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, die organische Phase mit 1 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. 7,2 g des auf diese Weise erhaltenen Thioamids wurden in 250 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 17 g Methyljodid versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Thioimidester-hydroiodid (8,5 g) in 50 ml Methanol gelöst, 1,9 g Ammoniumacetat zugefügt und der Ansatz 4 Std. bei 60°C erwärmt. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde über LH20 (Methanol) gereinigt. Das auf diese Weise erhaltene Amidin-hydroiodid wurde über Ionenaustauscher (Amberlite IRA-420) in das Hydrochlorid übergeführt. Ausbeute: 5,3 g eines amorphen Pulvers (69%).

#### 45 Beispiel 2

##### N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-amidinophenylalanyl-nipecotinsäure-benzylamid-hydrochlorid

##### 2.1. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipecotinsäure-ethylester

4,57 g N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanin (aus (D,L)-3-Cyanphenylalanin-methylesterhydrochlorid und dem entsprechenden Sulfochlorid analog 1.1 und 1.2 dargestellt), 1,5 g HOBt und 2,42 g DCC wurden in 50 ml DMF gelöst, 1 Std. gerührt und danach 2,36 g Nipecotinsäure-ethylester zugefügt. Nach Rühren über Nacht wurde ausgefallenes DCU abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4,46 g (75%).

##### 2.2. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipecotinsäure

4,4 g des vorher beschriebenen Ethylesters wurden in einer Mischung aus 35 ml Essigsäure und 25 ml 1 N HCl 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde zum Erkalten stehengelassen, wobei sich ein wachsartiges Produkt abschied. Nach Abgießen des Lösungsmittels wurden 200 ml Wasser zugesetzt, längere Zeit kräftig gerührt und die erhaltene feste Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 3,84 g (92%).

2.3. N $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipecotinsäure-benzylamid

2.28 g der vorher beschriebenen Verbindung, 0.6 g HOBt und 0.97 g DCC wurden in 20 ml DMF gelöst, 1 Std. gerührt, anschliessend 0.6 g Benzylamin zugefügt und weiter über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen DCU wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Methanol gelöst und die Lösung in 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung/Eis gegossen. Nach 1 Std. wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 2.48 g (94%).

2.4. N $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-amidino-phenylalanyl-nipecotinsäure-benzylamid-hydrochlorid

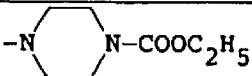
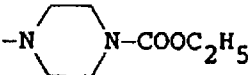
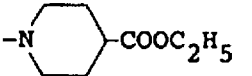
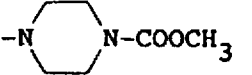
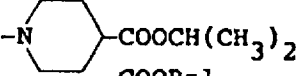
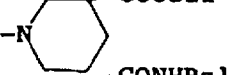
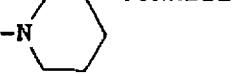
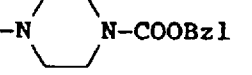
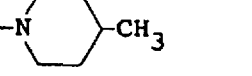


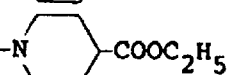
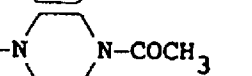
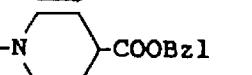

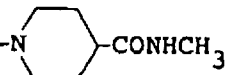
2.4 g der Verbindung 2.3 wurden in 30 ml Pyridin gelöst, 30 Tropfen TEA zugefügt, in die Lösung 10 min. Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N HCl ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. 2.38 g des auf diese Weise erhaltenen Thioamids wurden in 100 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 6.5 g Methyljodid versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Thioimidoester-hydroiodid in 50 ml Methanol gelöst, 0.5 g Ammoniumacetat zugegeben und der Ansatz 4 Std. bei 60°C im Wasserbad erwärmt. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt konnte über KG 60 gereinigt werden. Die Elution erfolgte zunächst mit Chloroform, danach mit Chloroform/Methanol 9:1. Das so gereinigte Amidin-hydroiodid wurde über Ionenaustauscher (Amberlite IRA-420) in das Hydrochlorid übergeführt. Ausbeute: 1.45 g eines amorphen Pulvers (56%).

Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte massenspektrometrisch, eine Reinheitsprüfung erfolgte mittels DC und HPLC.

Abkürzungen

NMM N-Methylmorpholin  
KG 60 Kieselgel 60  
THF Tetrahydrofuran  
HOBt 1-Hydroxy-benzotriazol  
DCC Dicyclohexylcarbodiimid  
DCU Dicyclohexylurea  
LH 20 Sephadex LH 20  
DC Dünnschichtchromatographie  
HPLC Hochdruckflüssigkeitschromatographie

## Hemmung von Urokinase durch ausgewählte Verbindungen

|    | Konfiguration | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | n | Ki, μmol/l |
|----|---------------|---|----------------|---|------------|
| 5  | L             |    | TIPP           | 0 | 0.49       |
| 10 | D,L           |    | TIPP           | 0 | 0.54       |
| 15 | D,L           |    | TIPP           | 0 | 0.72       |
| 20 | D,L           |    | TIPP           | 0 | 0.77       |
| 25 | D,L           |    | TIPP           | 0 | 0.79       |
| 30 | D,L           |    | TIPP           | 0 | 1.2        |
| 35 | D,L           |    | TIPP           | 0 | 1.5        |
| 40 | D,L           |   | TIPP           | 0 | 1.9        |
| 45 | D,L           |  | TIPP           | 0 | 2.2        |
| 50 | D,L           |  | TIPP           | 0 | 2.3        |
| 55 | D,L           |  | TIPP           | 0 | 2.7        |
| 60 | L             |  | 2NAPH          | 0 | 3.3        |
| 65 | D,L           |  | TIPP           | 0 | 3.5        |
|    | L             |  | 2NAPH          | 0 | 3.9        |
|    | D,L           |  | TIPP           | 0 | 4.2        |
|    | D,L           |  | TIPP           | 0 | 4.4        |

Abkürzungen:

TIPP = 2,4,6-Trisopropylphenyl,

2NAPH = 2-Naphthyl,

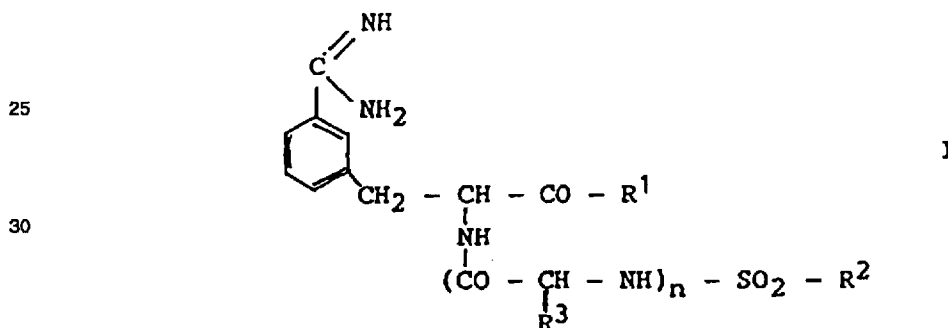
5 Bzl = Benzyl

Bestimmung der Hemmwirkung

10 Zur Bestimmung der Inhibitoraktivität wurden 200  $\mu$ l Tris-Puffer (0,05 mol/l, den Inhibitor enthaltend, 0,154 mol/l NaCl, 5% Ethanol, pH 8,0), 25  $\mu$ l Substrat (Pefachrome UK oder Bz- $\beta$ -Ala-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50  $\mu$ l sc-Urokinase (Ribosepharm GmbH, Haan, Deutschland) bei 25°C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25  $\mu$ l Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden nach Dixon durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte sind das Mittel aus mindestens 3 Bestimmungen, die Standardabweichung lag unter 25%.

Patentansprüche

20 1. Urokinase-Inhibitoren der allgemeinen Formel I,



die als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen vorliegen und in denen R<sup>1</sup> (a) OH, verzweigtes oder unverzweigtes O-Alkyl mit 1-8 C-Atomen, O-Cycloalkyl, mit 5-8 C-Atomen, O-Aralkyl, Benzyl oder Phenylethyl ist,

40 (b) eine Gruppe der Formel  $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$  darstellt, in welcher R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = ver-

45 zweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, sowie Cycloalkylalkyl mit 5-8 C-Atomen, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleiches oder ungleiches und unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen sowie R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = -NH<sub>2</sub> oder substituiertes -NH<sub>2</sub>, Aryl oder Heteroaryl ist,

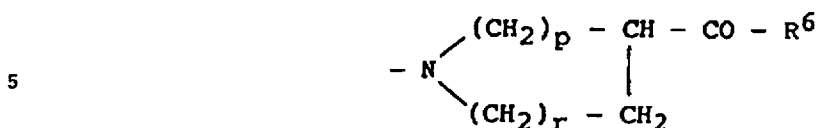
(c) eine Gruppe der Formel



60 darstellt, in welcher m die Zahl 1 oder 2 bezeichnet, und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- mit 1-4 C-Atomen oder Aralkylrest, substituiert ist, wobei die Gruppe (c) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert ist, und R<sup>6</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> in Ziffer (a), (b) und (f) aufweist,

65

(d) eine Gruppe der Formel

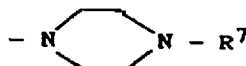


darstellt, in welcher  $p = r = 1$ ,  $p = 1$  und  $r = 2$  oder  $p = 2$  und  $r = 1$  sind und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- mit 1-4 C-Atomen oder

10 Aralkylrest, substituiert ist, und  $R^6$  die Bedeutung von  $R^1$  in Ziffer (a), (b) und (f) aufweist,

(e) eine 1-Piperidylgruppe darstellt, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem niederen Alkyl- mit 1-4 C-Atomen oder Hydroxylrest substituiert ist, wobei gegebenenfalls an die heterocycloaliphatischen Ringe der Formeln (c), (d), (e) ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring, in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Heteroatom, ankondensiert ist,

15 (f) eine Gruppe der Formel



20 darstellt, in welcher  $R^7$  einen Alkylrest mit 1-6 C-Atomen oder substituierten oder unsubstituierten Arylrest bedeutet, ein gesättigter oder ungesättigter, verzweigter oder unverzweigter Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Alkoxyrest mit 1-6 C-Atomen, substituiert oder unsubstituiert oder Phenoxy- bzw. Benzyl-oxy-carbonylrest ist,

25 (g) einen Acylrest der Formel  $\text{---COX}$  darstellt, wobei  $X = \text{H}$ , unverzweigtes oder verzweigtes, ggf. substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl oder substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl bedeutet,

(h) einen Aralkylrest darstellt, in dem der aromatische Rest mit einem Halogenatom, einer Alkyl- mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy- mit 1-3 C-Atomen, Hydroxy- oder Nitrogruppe substituiert sein kann,

30 (i) einen Carbonsäureamidrest der Formel  $\text{---CONR}^1\text{R}^2$ , Thiocarbonsäureamidrest  $\text{---CSNR}^1\text{R}^2$  oder einen Essigsäureamidrest  $\text{---CH}_2\text{---CONR}^1\text{R}^2$  darstellt, wobei  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ;  $R^1 = R^2$  einen gleichen oder ungleichen Alkylrest mit 1-4 C-Atomen;  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 =$  einen Alkylrest mit 1-4 C-Atomen;  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 =$  Aryl, Phenyl, ist oder  $R^1$  und  $R^2$  mit dem Stickstoffatom einen heterocycloaliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom N, O, S tragen kann, bildet,

35 (j) einen  $\text{SO}_2\text{---Y}$ -Rest darstellt, in dem Y substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl oder  $\text{---NR}^1\text{R}^2$ , wobei  $R^1$  und  $R^2 = \text{H}$  ein gleicher oder ungleicher niedriger Alkylrest mit 1-3 C-Atomen ist, bedeutet,

(k) einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt, der ggf. mit einer Hydroxyl- oder Oxogruppe substituiert ist,

40 (l) einen substituierten oder unsubstituierten Heteroarylrest bzw. einen nicht über ein Stickstoffatom verknüpften heterocycloaliphatischen Rest darstellt,

(m) einen funktionalisierten Alkylrest der Formel  $\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---X}$  darstellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist,  $n = 1$  bis 8 bedeutet und der funktionelle Rest X eine Hydroxylgruppe darstellt, deren H-Atom gegebenenfalls durch eine Alkyl- mit 1-4 C-Atomen, Aralkyl-, Aryl-, eine Hydroxyalkyl- mit 1-4 C-Atomen oder eine Acylgruppe mit 1-6 C-Atomen substituiert ist, ein Halogenatom bedeutet, eine tertiäre Aminogruppe der Formel  $\text{---N(Alk)}_2$  darstellt, wobei die Alkylgruppen 1 bis 3 C-Atome sowie die gleiche Bedeutung besitzen und das Stickstoffatom gegebenenfalls ausserdem einem heterocycloaliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom N, O, S tragen kann, angehört,

$R_2$  verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen ist, oder einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Campherrest darstellt,

50  $R^3 = \text{H}$  oder verzweigtes bzw. unverzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen ist,  $n = 0$  oder 1 bedeutet, wobei die Verbindungen in Form ihrer freien Basen als auch als Salze mit Mineralsäuren organischen Säuren vorliegen.

2. Urokinaseinhibitoren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  eine Gruppe der Formeln (b), (d) und (f) ist,  $R^2$  einen 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rest darstellt, und  $n = 0$  ist.

55 3. Verwendung der Urokinaseinhibitoren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von oral, subkutan oder intravenös verabreichbaren Arzneimitteln zur Tumorbekämpfung.

4. Oral, subkutan oder intravenös verabreichbares Arzneimittel zur Tumorbekämpfung, gekennzeichnet durch eine wirksame Menge mindestens eines Inhibitors nach einem der Patentansprüche 1 oder 2.

5. Arzneimittel nach Patentanspruch 4 in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, z.B. Pflaster.

60 6. Verwendung der Urokinaseinhibitoren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Diagnosemittels für die Diagnostik.